



# EXPRESSION GÉNIQUE

Le dogme de la biologie moléculaire a évolué au fil du temps mais il reste basique.

## I. RETOUR SUR LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

### A. GÉNÉRALITÉS

L'information héréditaire :

→ Vient de nos **parents**

→ Se trouve essentiellement dans les molécules **d'ADN**

**PROBLÈME** : L'ADN **seul** ne sert à **rien** ++

**SOLUTION** : L'ADN doit être **exprimé** pour faire des molécules qui vont être utiles à la cellule et à l'organisme ++

Parmi ces molécules, il existe plusieurs niveaux d'expression du gène (séquence d'ADN) :

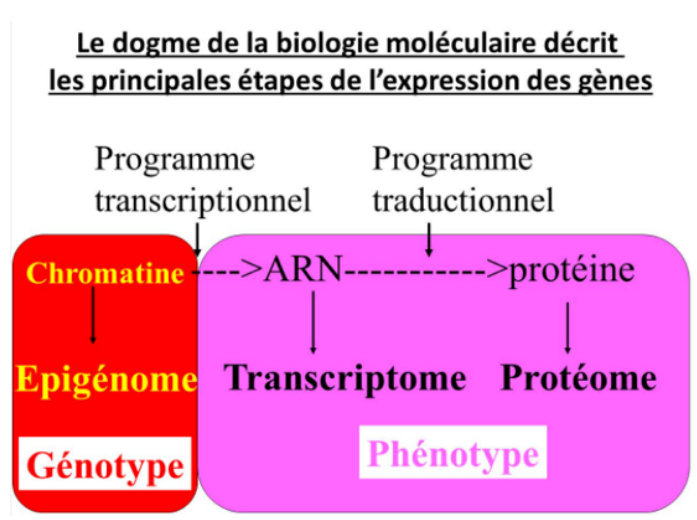
→ Molécules **ARN seules** qui sont nommés des **ARN non codants** (aident à la réalisation de transcription et traduction)

→ Des séquences d'ADN participent à la synthèse de séquences d'ARN qui jouent le rôle **d'intermédiaire** = **ARN messagers** (aka ARNm) pour ensuite former des protéines utiles à la cellule

Tous les gènes contenus dans l'ADN ne sont pas exprimés au **même** moment dans la cellule ou au même moment de son **développement**. On voit apparaître la notion de **programmes**, très importants car ils déterminent le **phénotype** de la cellule.

**Programme transcriptionnel** :  
→ Déterminé par les **gènes** exprimés, transcrits ou pas

**Programme traductionnel** :  
→ Déterminé par tous les **ARNs**, en sachant qu'ils ne sont pas tous traduits donc synthétiser en protéine (ARN non codants, certains ARNm aussi), pas traduits avec la même efficacité



Grâce aux techniques sophistiqués, on peut déterminer :

- 1) La séquence de tout le **génome** (cf. génétique)
- 2) Le programme transcriptionnel d'un type cellulaire : le **transcriptome** ++  
⚠ Non capable de déterminer le contenu possible de tous les ARNs
- 3) Le programme traductionnel : le **protéome** ++  
NB : Protéines exprimées dans un type cellulaire ou dans un type d'organe malade

ADN + ARN + PROTÉINE  
→ Ce sont les **sciences des -omiques**

Ces sciences omiques caractérisent véritablement la biologie moderne et les applications dans le domaine médical, car l'ensemble de ces connaissances permettent d'étudier les patients et les malades d'une manière beaucoup plus fin et d'avoir des réponses thérapeutiques beaucoup plus appropriées, c'est à la fois le présent et l'avenir de la médecine.

B. LA CHROMATINE

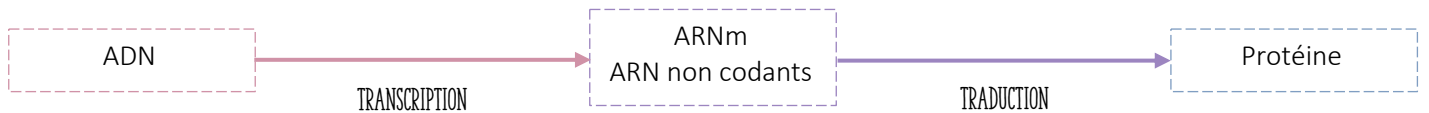


Dans la cellule, l'ADN n'existe pas « tout nu », mais il est habillé de protéines et d'ARNs. ADN + ARN + PROT : éléments qui vont dire que certains gènes vont être exprimés ou non en fonction du type cellulaire

On utilise la notion de chromatine plutôt que d'ADN car : ++ La chromatine désigne la manière dont l'ADN est organisé dans le noyau ++ et non simplement l'ADN seul qui a moins d'intérêt.

L'ensemble chromatinien est variable d'une cellule à l'autre malgré un contenu en ADN identique. La notion de génome est complétée par celle d'épigénome (voir après).

🔔 RAPPEL :



🧠 MNÉMO NUL :

Pour créer un livre, il faut commencer par l'écrire donc transcrire la pensée de l'auteur puis le traduire pour le vendre à l'étranger, pas dans l'autre sens 🤔

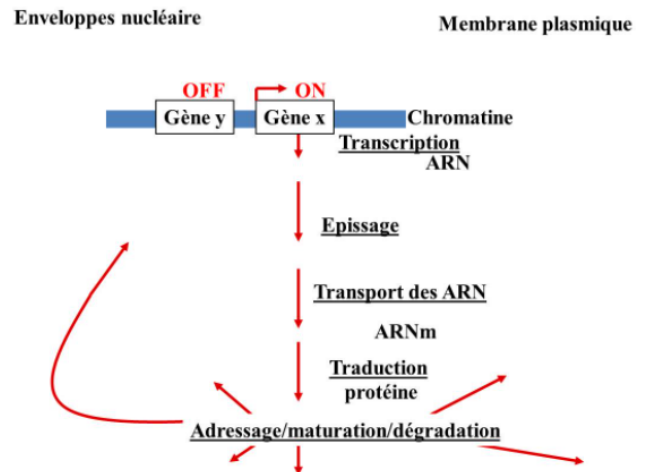
- 1) Transcription en ARN
- 2) ARNs (dans les cellules eucaryotes) sont possiblement épissés = modifiés en enlevant certaines portions dans le noyau :
  - On garde : Exons
  - On enlève : Introns



Gène ON = gène qui s'exprime : écrit avec une flèche  
Gène OFF = gène qui ne s'exprime pas : pas de flèche

- 3) Exportation vers le cytosol de l'ARNm  
NB : ARN non codants restent dans le noyau ou sont aussi exportés

- 4) Traduction en protéines
- 5) Protéines adressées, maturées, dégradées en fonction des signaux intrinsèques des protéines. Certaines vont revenir dans le noyau comme les ADNs ou ARNs polymérases, des ligases... Ils forment une famille de protéines qui sert à l'expression des gènes et à l'organisation du noyau.



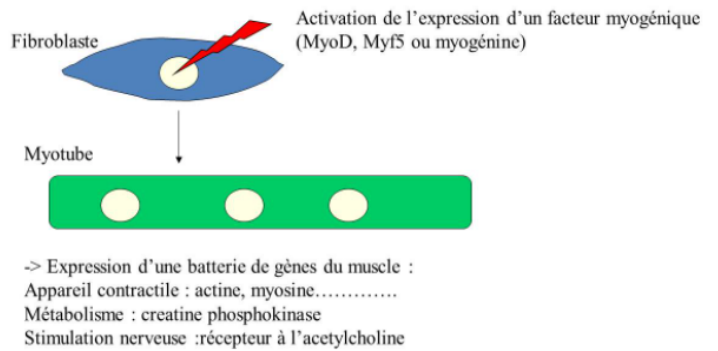
## II. ÉTABLISSEMENT DU PROGRAMME TRANSCRIPTIONNEL

Au sein du programme transcriptionnel, on retrouve « ce qui va faire qu'un gène X soit exprimé et qu'un gène Y soit réprimé » dans un type cellulaire, alors que dans un autre, ça sera l'inverse. La décision d'exprimer ou pas ces gènes se fait sous 2 influences :

- Soit des signaux externes (EXOgènes)
- Soit internes (ENDOgènes)

EXEMPLE DU FIBROBLASTE

Où : **Derme**, nombreux organes, tissu **conjonctif**  
Situation expérimentale : On exprime de manière **exogène** un **seul** gène appartenant à la famille des facteurs **myogéniques** (qui forme les muscles) dans une cellule différenciée.  
Conséquence : Transformation de cette cellule en une cellule **musculaire squelettique multi nucléée** obtenue in vitro par expression ectopique (exprimer dans une région extérieure à son domaine d'expression) aka le **myotube**



Caractéristiques du myotube crée : toutes celles des muscles squelettiques (cf.histo) comme l'appareil contractile actine-myosine, le métabolisme spécifique, capacité d'être stimulé par des nerfs avec des récepteurs à l'acétylcholine

→ Ici, seul un gène réussit à entrainer la cellule vers son processus de différenciation. Cependant, le cas le plus souvent rencontré est une **combinaison de différents gènes**, notamment de facteurs de transcription qui vont générer la diversité des programmes.

EXEMPLE DE L'HÉMATOPOÏÈSE

🔔 RAPPEL :

Hématopoïèse : formation de cellules myéloïdes

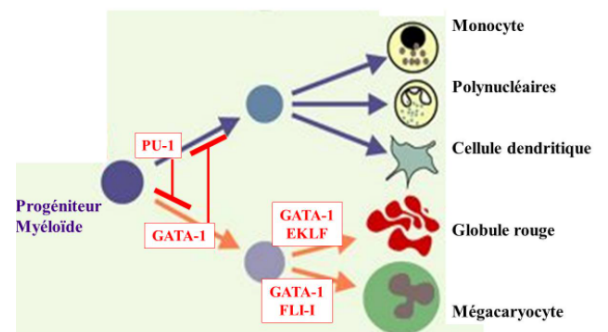
Les cellules **progénitrices myéloïdes** sont capables d'aller soit vers la lignée **monocytaire**, soit d'aller vers la lignée des **globules rouges**. Cette décision se fait par l'activation de **2** facteurs de transcription (FT).

VERS LA LIGNÉE MONOCYTAIRE (LM)  
 Activation d'un FT PU-1

Rôle de PU-1 :  
 → Active les gènes nécessaires pour LM  
 → En même temps, inhibition des gènes de la voie des GR  
 DOUBLE sécurité

VERS LA VOIE DES GR  
 Activation de GATA-1

Rôle de GATA-1 :  
 → Active les gènes nécessaires pour aller vers les GR  
 → Réprime la LM  
 DOUBLE sécurité



**GATA-1** permet à la cellule de se transformer en un autre **progéniteur** qui est lui-même capable de se différencier soit en **GR** soit en **mégacaryocytes**. Cette cellule présente encore la mémoire de la **présence** de GATA-1 et en plus elle exprime un autre FT en fonction des informations reçues soit **EKLF** pour les **GR** soit **FLI-1** pour les **mégacaryocytes**. La cellule a donc accumulé à chaque étape une mémoire qu'elle garde vers une différenciation terminale.

Mémoire **inscrite** dans la chromatine et déterminée par des **signaux** exogènes ou endogènes de la cellule ++

Les signaux déterminent l'expression des gènes et en plus, impriment une certaine **marque** au niveau des gènes, en **modifiant** leur chromatine.

La formation de l'ADN est **nécessaire** mais **pas suffisante** pour expliquer l'expression de gènes. L'état ON ou OFF correspond au même segment d'ADN mais ne correspond pas à la même chromatine.

Gène ON : chromatine **ouverte**  
 permissive +  
 Gène OFF : chromatine **fermée** +

☁ On **enlève** les signaux extérieurs ou internes. On remarque que la **modification** de la chromatine ON ou OFF est toujours **présente** et que les gènes de cette lignée cellulaire possèdent la **mémoire** de l'expression ou pas de certains gènes.

On parle de **maintenance** du programme **transcriptionnel**.

# III. CONTRÔLE DES GÈNES (GÈNES ON OU OFF)

## 📌 RAPPEL :

Dans les gènes eucaryotes, il existe plusieurs niveaux d'expression (cf. début du cours)

L'expression se fait en fonction d'**éléments de régulation** proximaux ou distaux qui sont des séquences. Ces séquences déterminent un certain **état** de la chromatine en fonction des facteurs exogènes ou endogènes et éventuellement d'une **mémoire** chromatiniennne.

### A. CONTRÔLES PROXIMAUX

**PROMOTEUR**

Définition : Élément de régulation le + **proche** du gène qui est un lieu avec de nombreuses **régulations**

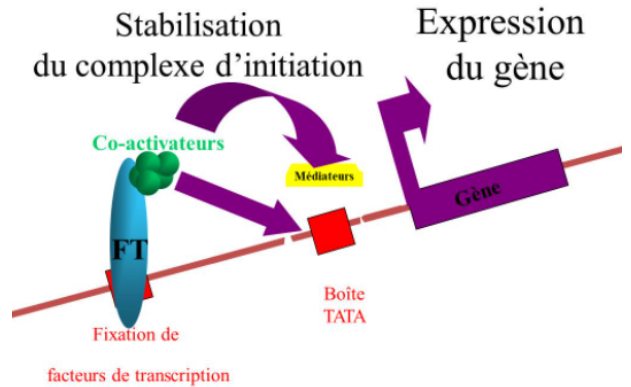
Rôle : **Origine** et **début** de la transcription

Séquence particulière du promoteur : **Boîte TATA** (cf. biomol)

**ARN POLYMÉRISE**

Rôle : Synthétise de l'ARN à partir de l'ADN (processus de transcription)

Lieu de travail : En **amont** du gène, + précisément sur la **boîte TATA**



Les éléments/facteurs de régulation vont se **focaliser** sur l'ARN polymérase pour le **stabiliser** de **différentes** façons :

**MANIÈRE DIRECTE À PARTIR DE FACTEURS DE TRANSCRIPTIONS**

- Localisation : **Fixation** des FT (= protéines) par reconnaissance des éléments de fixation = séquences d'**ADN spécifiques** (domaine de fixation à l'ADN)  
Rôle : Contrôle d'un gène par une famille de FT + stabilisation de l'ARN polymérase (fonction de transactivation)

**MANIÈRE INDIRECTE PAR L'INTERMÉDIAIRE D'AUTRES PROTÉINES - CO-ACTIVATEURS**

- Soit : Un **co-activateur** se fixe sur un FT qui agit **directement** par la suite sur l'ARN polymérase pour le stabiliser (fixation **directe** des FT : ARN poly - FT - Co-A)  
Soit : Le FT se fixe à un complexe de **protéines** appelé les **médiateurs** qui sert lui d'intermédiaire en se fixant sur l'ARN polymérase (fixation **indirecte** des FT : ARN poly - Médiateurs - FT)

→ Si tout se passe bien, l'ARN polymérase est stabilisé, le gène peut s'exprimer, il est **ON**.

### B. CONTRÔLES DISTAUX

Le contrôle proximal est nécessaire mais non suffisant pour expliquer les régulations, il existe des contrôles distaux.

#### A. ENHANCERS ET SILENCERS

CARACTÉRISTIQUES COMMUNES

- 2 grands types : **enhancers** et **silencers**
- Leur **orientation** vis-à-vis de la **polarité** de la molécule d'ADN (5'-3') est **indifférente** contrairement au **promoteur** qui est **directionnel** par rapport au gène (transcription de 5' en 3')
- Intervention de **protéines** (et pas seulement via leur séquence d'ADN spécifique) qui vont fixer les enhancers et silencers de manière spécifique dont certaines sont des FT
- Peuvent être **très loin** du gène contrairement au promoteur
- Pour leur **fonctionnement**, c'est la **combinatoire** de FT qui vont s'associer et leur permettent d'agir à distance sur l'élément promoteur et contribuer à la bonne **régulation** du gène

ENHANCERS

SILENCERS

Rôle : **Suractive** le gène (enhancer ~ avancer donc plutôt activation)

Rôle : **Réprime** le gène même si le promoteur est actif (silencer ~ silence donc plutôt un ralentisseur). Il va modifier la chromatine pour faire que ce gène ne puisse pas s'exprimer même si les FT sont fixés sur

LOCALISATION : Les éléments de cette super-régulation peuvent être en position **variable** par rapport au promoteur :

- En **amont** du gène (5')
- En **aval** du gène (3')

→ **CIS** : portés par la **même** molécule d'ADN, le même chromosome (+ fréquent)

→ **TRANS** : portés par un **autre** chromosome ce qui correspond à un phénomène génétique = **transvection** (cas particulier)

B. INSULATEURS

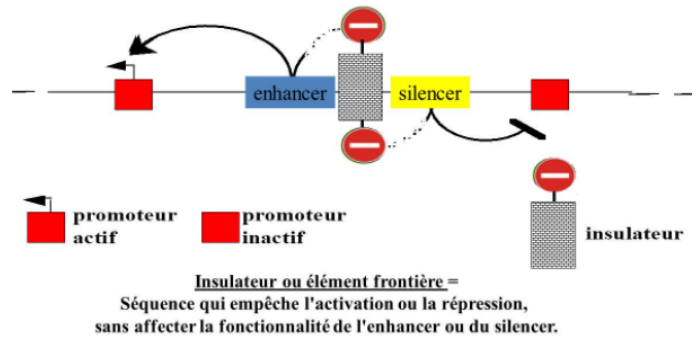
PROBLÈME : Enhancer et silencer agissent à distance, ils peuvent donc agir sur plusieurs gènes **simultanément** ce qui risque de créer une « **cacophonie** génétique ».

SOLUTION : Des éléments existent pour **limiter** leur action à l'échelle du chromosome : les **insulateurs** (contrôle distal)

INSULATEUR  
AUSI APPELÉ « ÉLÉMENT FRONTIÈRE »  
Essentiels à l'expression des gènes

Définition : Séquence d'ADN qui empêche l'activation ou la répression sans affecter la fonctionnalité de l'enhancer ou du silencer simplement en affectant sa directionnalisation

Rôle : Insuler donc empêcher l'action à distance en fonction leurs (enhancers et silencers) localisations



Exemple :

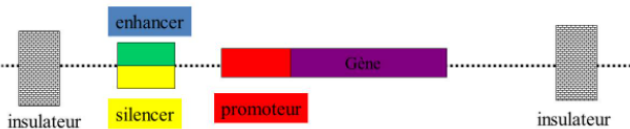
On a deux gènes (boîtes rouges) :

→ celui de droite qui n'est pas exprimé (OFF)

→ celui de gauche qui est exprimé (ON)

Tous les deux sous le contrôle de l'insulateur (gris)

- Cet enhancer pourrait agir sur le gène de droite MAIS un insulateur se trouve entre le gène de droite et l'enhancer.
- De la même façon, le silencer pourrait agir sur celui de gauche mais entre le gène de gauche et le silencer, on retrouve un insulateur qui bloque son action.



Pour qu'un gène eucaryote puisse fonctionner, il a besoin d'un contrôle proximal avec des éléments spécifiques : des éléments distaux dont l'action à l'échelle du K est limitée par la présence ou non d'insulateurs.

P'TITES DÉDIS :

PAS dédié à cette ronéo de 31 pages qui paraît interminable... promis je l'ai coupé juste en deux parties et tout y est même si parfois l'ordre n'est pas le même

Dédi au sorbet au citron car c'est le meilleur goût de glace et Dumbledore est d'accord avec moi donc personne ne peut me contredire

Dédi aux nuages car je trouve ça quand même super stylé dans le ciel

Dédi à toutes les personnes qui font un geste pour notre planète parce que c'est important d'y penser ++

Dédi aux dédis qui n'ont pas trop de sens comme celles que je viens de faire

Dédi à vous car vous venez de faire un pas de plus :)